

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction)

2.133.024

(21) N° d'enregistrement national :  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.12107

(15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE  
PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 6 avril 1971, à 15 h 47 mn.  
Date de la décision de délivrance ..... 30 octobre 1972.  
Publication de la délivrance ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 47 du 24-11-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 31/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

(54) Dérivés nicotiniques du probucol.

(72) Invention de : Robert Aries.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

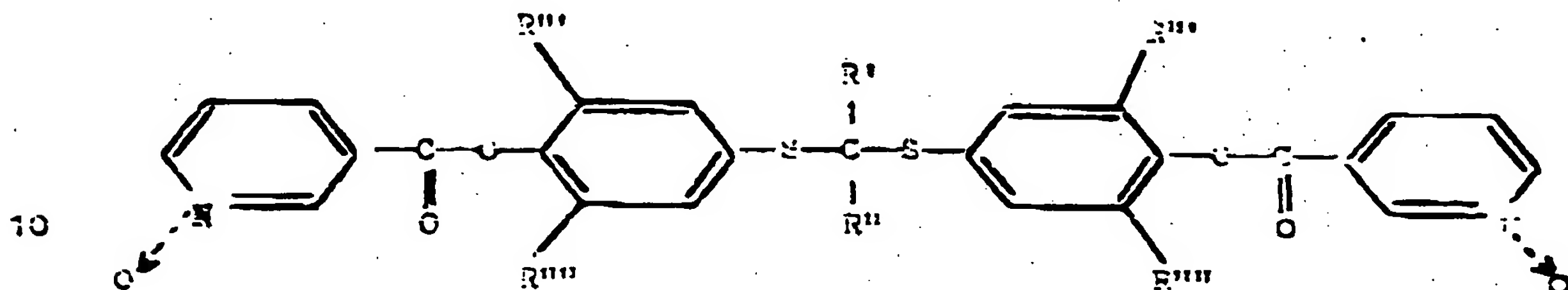
71 12107

1

2133024

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides nicotiniques et des bis (hydroxy-4-phénylthio) alcools.

Les composés visés par l'invention sont définis par la formule générale ci-dessous :

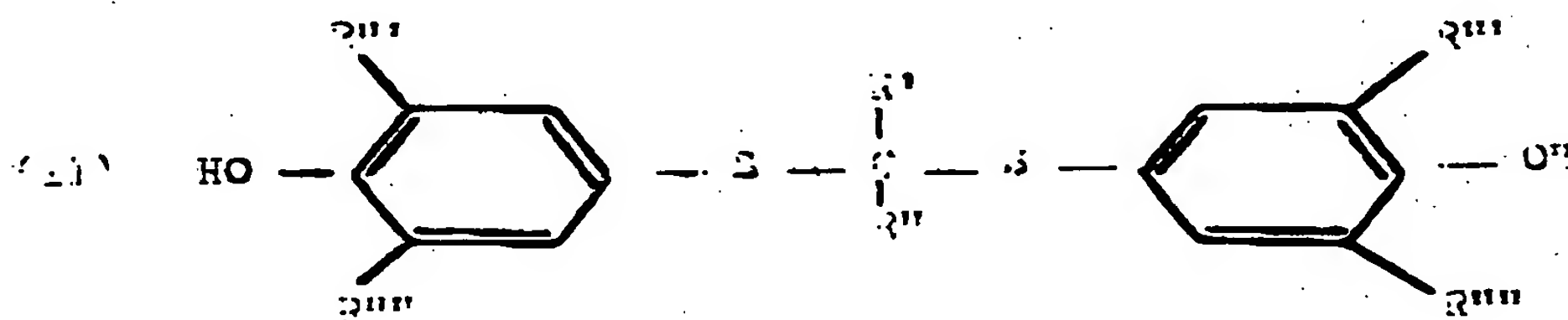


Dans cette formule, la fonction R-oxyle est facultative;  
 R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;  
 RII représente un reste méthyle ou éthyle;  
 15 RIII représente un reste tertio-aryle ou tertio-butyle;  
 OH représente un atome d'hydrogène.

Ces composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypotensives, sédatives et hypolipémiques.

L'invention vise à des procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride de l'acide nicotinique ou de son dérivé sur un bis(hydroxy-4-phénylthio) alcool de formule générale ci suivante :



25 Dans laquelle R', RII, RIII, RIII sont tels qu'ils ont été définies précédemment.

La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou non, ce qui par exemple, un hydrocarbure, un éther-oxyle, un tétrahydrofur, un N,N-dialcylamide ou leurs mélanges. On opère, de préférence, à une température supérieure à celle de l'ébullition normale, par exemple, celle de reflux du solvant ou au-dessus d'elle.

On opère, de préférence, en présence d'une base destinée à fixer l'hydrogène libéré pendant la réaction la dite base pouvant être

212024

par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté, ou encore tout ou partie en partie ou en totalité le solvant des réactifs en présence. On peut aussi utiliser des sels métalliques préalablement traités du sel d'origine.

#### Exemple 1

##### Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

200 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 142 grammes (1 mole) de chlorure de nicotine; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

#### Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule II, dans la réaction de l'exemple 1, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 ditertiocaryl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isocaryl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(nicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

#### Exemple 3

En remplaçant le chlorure de nicotine par une quantité équimoléculaire de chlorure de N-oxyc de nicotine dans les exemples 1 et 2, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis(N-oxynicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(nicotinoyloxy-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiocaryl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 ditertiocaryl-3,5 phénylthio)-2,2 propane  
 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 méthyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1 propane

**71 12107****3****2133024**

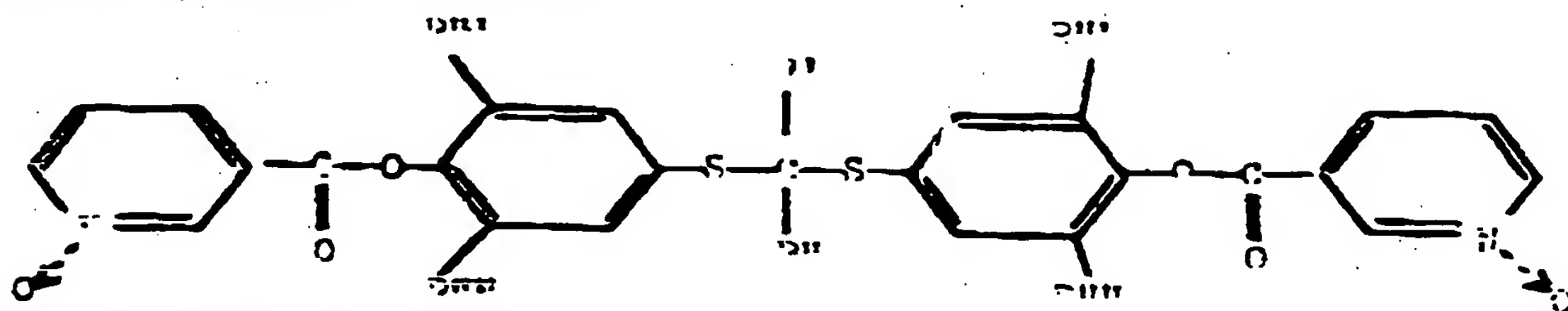
Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2  
propane

Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-1,1  
éthane

5 Bis(N-oxynicotinoyloxy)-4 isopropyl-3 tertibutyl-5 phénylthio)-2,2  
pentane

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale 1 suivante :



10 dans laquelle la fonction R'-oxyde est facultative;

R' représente un reste alcoolé linéar ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

R'''' représente un reste alcoolé linéar;

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

20 Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoxy-4 méthyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

25 Bis(nicotinoxy-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoxy-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(nicotinoxy-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 pentane

4°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

30 Bis(R-oxy-nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(nicotinoxy-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 propane

Bis(R-oxy-nicotinoxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-1,1 éthane

Bis(R-oxy-nicotinoxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 butane

Bis(R-oxy-nicotinoxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 hexane

35 Bis(R-oxy-nicotinoxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(R-oxy-nicotinoxy)-4 méthyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2 propane

Bis(R-oxy-nicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-2,2

propane

Bis(R-oxy-nicotinoxy)-4 isopropyl-3 tertioamyl-5 phénylthio)-1,1

40 éthane

71 12107

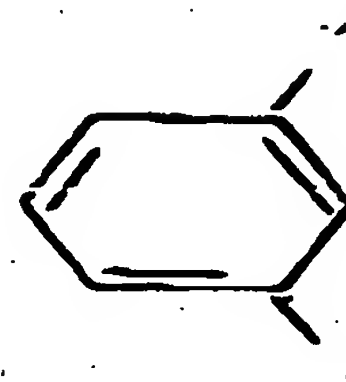
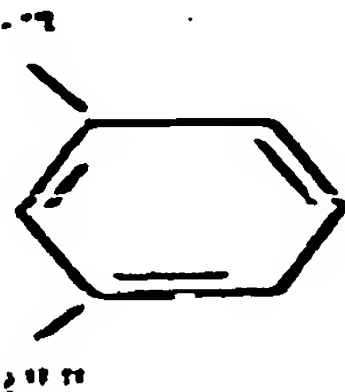
5

2133024

bis(hydroxy-4-phénylthio)alcane de formule II (1-3 tertio-butyl-5 phénylthio)-2,2  
pentane

5°. Procédé de purification consistant dans l'addition d'un halogénure ou  
d'un autre produit chimique à la solution de la base alcaline sur un  
bis(hydroxy-4-phénylthio)alcane de formule II et la séparation de la  
phase.

10



dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> sont selon le cas dit dans la première  
révélation.

6°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par la présence  
dans le milieu réactionnel d'une base alcaline ou d'une amine tertiaire  
ou d'un autre produit chimique.

7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'emploi d'un  
dérivé quaternaire du bis(hydroxy-4-phénylthio)alcane de formule II.

20